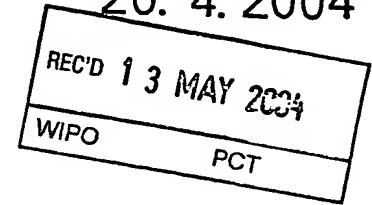


20. 4. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 4 月 2 1 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 1 1 6 2 3 5
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 1 1 6 2 3 5]

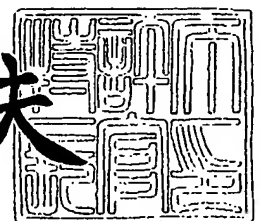
出 願 人
Applicant(s): 小 野 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 3 月 2 4 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 ONP4577

【提出日】 平成15年 4月21日

【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿

【国際特許分類】 C07D255/00
C07D257/00
C07D259/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

【氏名】 西澤 玲奈

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

【氏名】 高岡 義和

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市和台17番地2 小野薬品工業株式会社内

【氏名】 柴山 史朗

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 松本 公一郎

【代理人】

【識別番号】 100081086

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ
ル 7 階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 大家 邦久

【電話番号】 03(3669)7714

【代理人】

【識別番号】 100117732

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ
ル 7 階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 小澤 信彦

【電話番号】 03(3669)7714

【代理人】

【識別番号】 100121050

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ
ル 7 階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 林 篤史

【電話番号】 03(3669)7714

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 043731

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0209021

【プルーフの要否】 要

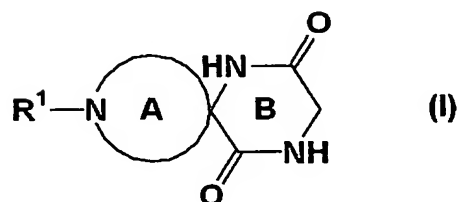
【書類名】 明細書

【発明の名称】 含窒素複素環誘導体

【特許請求の範囲】

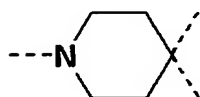
【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



(式中、環Aは置換基を有していてもよい3～15員含窒素単環、二環または三環式複素環を表わし、環Bは置換基を有していてもよい2,5-ジオキソピペラジンを表わし、R¹は、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい環状基を表わす。ただし、環Aが

【化 2】



の場合、環Aは無置換ではない。)

で示される化合物、またはそれらの塩を有効成分として含有してなる医薬組成物。

【請求項 2】 環Aが置換基を有していてもよい4～8員含窒素単環式複素環または9～15員含窒素二環または三環式複素環である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 3】 R¹が置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 4】 ケモカインレセプター拮抗剤である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 5】 CCR5拮抗剤である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 6】 ヒト免疫不全ウイルス感染の予防および／または治療剤である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 7】 後天性免疫不全症候群の予防および／または治療剤である請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 8】 逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、CCR 2 拮抗剤、CCR 3 拮抗剤、CCR 4 拮抗剤、CXCR 4 拮抗剤、フュージョン阻害剤、HIV-1 の表面抗原に対する抗体、および HIV-1 のワクチンから選択される 1 種または 2 種以上の剤とを組み合わせるヒト免疫不全ウイルス感染の予防および／または治療剤である請求項 6 記載の医薬組成物。

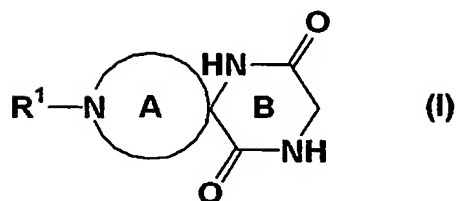
【請求項 9】 逆転写酵素阻害剤が、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン、PMPA、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ、およびカブラヴィリンから選択される 1 種または 2 種以上である請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 10】 プロテアーゼ阻害剤が、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、アンプリナビル、ロピナビル、およびティプラナビルから選択される 1 種または 2 種以上である請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 11】 移植臓器拒絶反応予防および／または治療剤である請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 12】 一般式 (I)

【化 3】



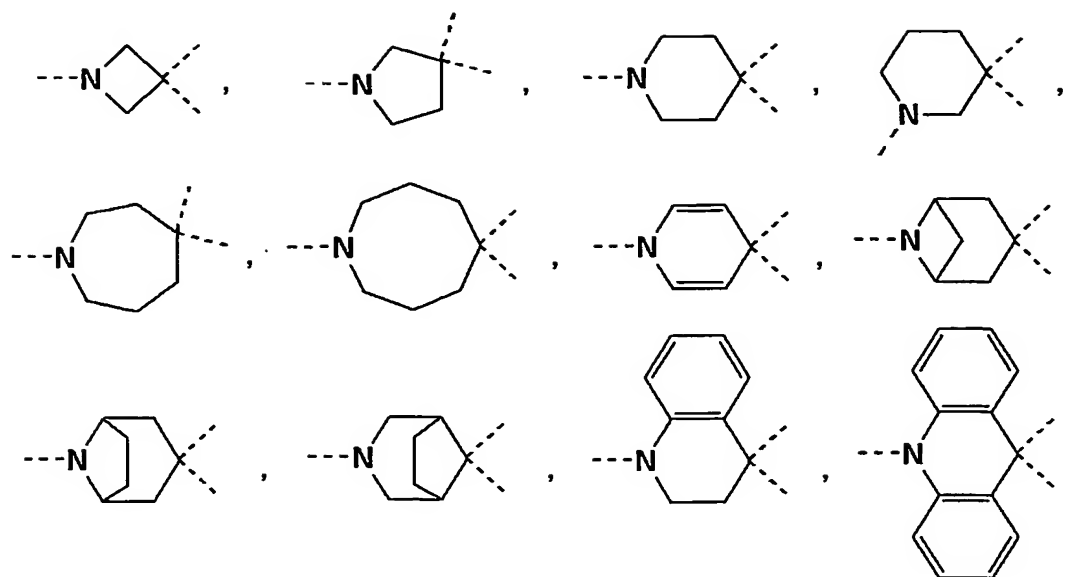
(式中、すべての記号は請求項 1 の記載と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、またはそれらの塩。

【請求項 13】 環 A が置換基を有していてもよい 4 ～ 8 員含窒素単環式複素環または 9 ～ 15 員含窒素二環または三環式複素環である請求項 12 記載の化合物、またはそれらの塩。

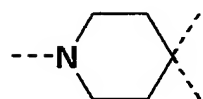
【請求項 14】 環 A が

【化 4】



(ただし、環Aが

【化 5】



の場合、環Aは無置換ではない。)である請求項12記載の化合物、またはそれらの塩。

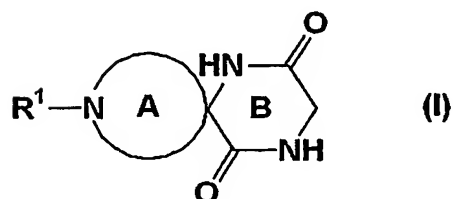
【請求項15】 R^1 が置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基である請求項12記載の化合物、またはそれらの塩。

【請求項16】 環Bの置換基が、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基である請求項12記載の化合物、またはそれらの塩。

【請求項17】 請求項12記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項18】 一般式 (I)

【化 6】

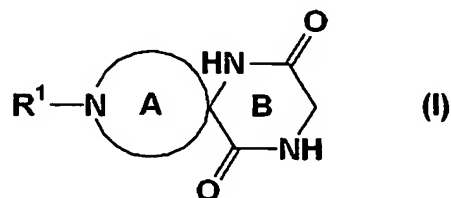


(式中、すべての記号は請求項1と同じ意味を表わす。)で示される化合物、ま

たはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるケモカインレセプターを拮抗する方法。

【請求項 19】 一般式 (I)

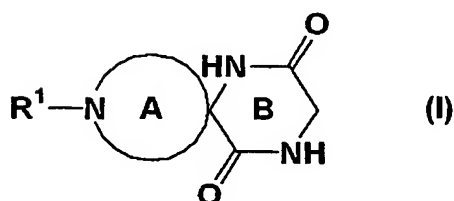
【化 7】



(式中、すべての記号は請求項 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物、またはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるヒト免疫不全ウイルス感染の治療および／または予防方法。

【請求項 20】 ケモカインレセプター拮抗剤を製造するための、一般式 (I)

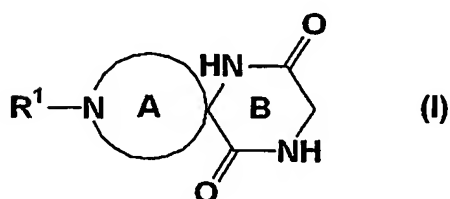
【化 8】



(式中、すべての記号は請求項 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物、またはそれらの塩の使用。

【請求項 21】 ヒト免疫不全ウイルス感染の予防および／または治療剤を製造するための、一般式 (I)

【化 9】



(式中、すべての記号は請求項 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物、またはそれらの塩の使用。

【発明の詳細な説明】

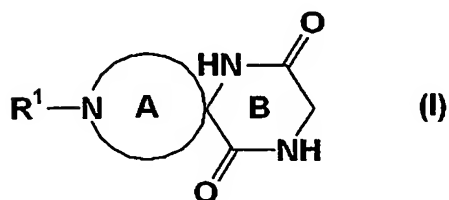
【0001】

【発明が属する技術分野】

本発明は、

(1) 一般式 (I)

【化10】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。)で示される化合物、またはそれらの塩、および

(2) 一般式 (I) で示される化合物、またはそれらの塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【発明の背景】

ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い、塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは、炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞、体細胞の移動にも関わると考えられている。

【0003】

血球細胞は種々のサイトカインによって、その分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞が、ある特定の部位に移動し、集積して、一連の炎症、免疫反応が起こる。従って、細胞の分化、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不可欠な現象である。

【0004】

生体内での血球細胞の移動は、まず、発生過程において、AGM領域に始まる

造血が胎児肝を経て、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髄から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は、二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK T細胞、樹状細胞は、骨髄より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。

【0005】

ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、MIP3 β 、SLCとその受容体であるCCR7は、抗原を捕らえた成熟樹状細胞が、ナイーブT細胞およびメモリーT細胞と効率良く出会うために、これらの細胞の局所リンパ組織への移動、ホーミングにおいて重要な働きをしている。SLCの発現に欠損があるPLTマウスの二次リンパ節には、抗原特異的な免疫反応を司るために必要なT細胞、並びに樹状細胞がほとんど観察されない (J. Exp. Med., 189(3), 451 (1999))。

【0006】

MDC、TARCとその受容体であるCCR4は、Th2細胞の関わる免疫、炎症反応において、Th2細胞の局所への移動に重要な働きをしている。ラット劇症肝炎モデル (P. acnes+LPS) において、抗TARC抗体は、血中ALT量の上昇、および肝臓中TNF α 、FasLの発現量の上昇を抑制し、更にラット致死率を改善した (J. Clin. Invest., 102, 1933 (1998))。また、マウスOVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗MDC抗体は肺間質に集積する好酸球数を減らし、気道過敏性を抑制した (J. Immunology, 163, 403 (1999))。

【0007】

MCP-1とその受容体であるCCR2は、マクロファージの炎症部位への浸潤に関与している。抗MCP-1抗体は、ラット抗Thy1.1抗体腎炎モデルにおいて、糸球体への単球、マクロファージの浸潤に対する抑制効果を示した (

Kidney Int., 51, 770 (1997))。

【0 0 0 8】

このように、ケモカイン受容体は、種々の特異的な細胞において、ある特定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与している。

【0 0 0 9】

ヒト免疫不全ウイルス（以下、H I Vと略する。）感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群（エイズ（A I D S）と呼ばれている。）は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞であるC D 4 陽性細胞にH I Vの感染が一度成立すると、H I Vは患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司るT細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カボジ肉腫等の悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

【0 0 1 0】

現在エイズに対する各種の予防、治療方法としては、例えば、（1）逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の投与によるH I Vの増殖抑制、（2）免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みられている。

【0 0 1 1】

H I Vは、免疫系の中枢を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、T細胞の膜上に発現している膜蛋白C D 4 を利用することは、1985年より知られている（Cell, 52, 631 (1985)）。C D 4 分子は4 3 3 個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、C D 4 分子のみではH I Vの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、H I Vが細胞に感染する際にかかわるC D 4 分子以外の因子の存在の可能性が示唆されるようになった。

【0 0 1 2】

1996年になって、CD4分子以外のHIV感染にかかわる因子としてフージン(Fusin)という細胞膜蛋白が同定された(Science, 272, 872 (1996))。このFusin分子は、ストローマ細胞由来因子-1(Stromal Derived Factor-1: SDF-1と略する。)の受容体(すなわち、CXCR4である)であることが証明された。更に、インビトロでSDF-1が、T細胞指向性(X4)HIVの感染を特異的に抑制することも証明された(Nature, 382, 829 (1996)、Nature, 382, 833 (1996))。すなわち、SDF-1がHIVより先にCXCR4に結合することによって、HIVが細胞に感染するための足掛かりを奪い、HIVの感染が阻害されたと考えられる。

【0013】

また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β の受容体であるCCR5も、マクロファージ指向性(R5)HIVが感染する際に利用されることが発見された(Science, 272, 1955 (1996))。

【0014】

従って、HIVとCXCR4やCCR5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVウイルスに結合し、ウイルスがCXCR4やCCR5に結合できない状態にさせるものは、HIV感染阻害剤となり得るはずである。また当初、HIV感染阻害剤として発見された低分子化合物が、実はCXCR4のアンタゴニストであることが示された例もある(Nature Medicine, 4, 72 (1998))。

【0015】

従って、HIVとCCR5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVウイルスに結合し、ウイルスがCCR5に結合できない状態にさせるものは、HIV感染阻害剤となり得るはずである。

【0016】

以上のことから、ケモカインレセプターは、各種炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患、またはHIV感染に深く関与していると考えられる。例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、ヒト免疫不全ウイルス感染(後天性免疫不全症候群等)、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹

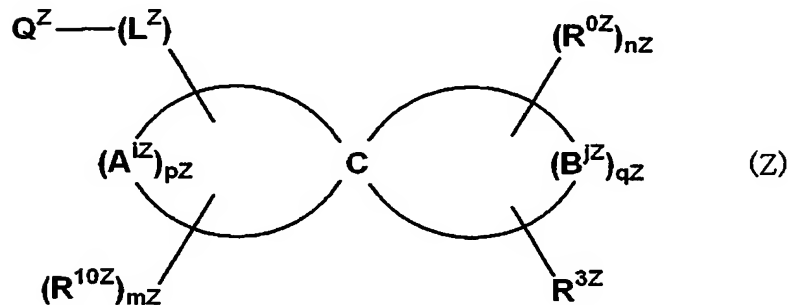
、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等に関与していると考えられる。

【0017】

【従来の技術】

一般式 (Z)

【化11】



(式中、 A^iZ および B^jZ はそれぞれ別個に炭素、窒素、酸素または硫黄から選ばれ(ただし、 A^iZ の少なくとも1個の原子は炭素であり、かつ少なくとも1個の B^jZ は炭素である。)) ;

A^iZ および B^jZ によって形成されるスピロ二環は、それぞれ場合によって部分的に不飽和であってもよく、

pZ および qZ はそれぞれ別個に2から6までの数であり、

mZ は0から pZ までの数であり、

R^{10Z} は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、 $=O$ 、 $=S$ 等からそれぞれ別個に選ばれる非干渉性置換基であり、

nZ は0から qZ までの数であり、

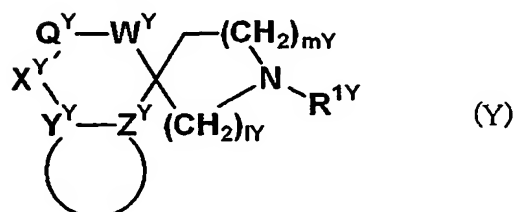
R^{0Z} は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、 $=O$ 、 $=S$ 等からそれぞれ別個に選ばれる非干渉性置換基であり、

$-(L^Z)-$ は結合であるか、または炭素、窒素、硫黄および酸素から選ばれる1個から10個の原子からなる二価の置換もしくは非置換鎖であり、

Q^Z は1個または2個以上の塩基性ラジカルを含む塩基性基であり、かつ
 R^{3Z} は1個または2個以上の酸性ラジカルを含む酸性基である。)で示される化合物が血小板凝集抑制に有用である旨の報告がある(特許文献1参照。)

また、一般式(Y)

【化12】



(式中、 m^Y または l^Y は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4または5を表わし、

R^{1Y} は、水素原子、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基等を表わし、

W^Y は、単結合、C1～3アルキル基、オキソ等で置換したC1～3アルキル基等を表わし、

Q^Y は、 $-NR^{2-}$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-SO_2-$ を表わし、

X^Y は、単結合、C1～3アルキル基、オキソ等で置換したC1～3アルキル基等を表わし、

Y^Y-Z^Y 環は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリールを表わす。ただし、各記号の定義は、一部を抜粋したものである。)で示される化合物がケモカイン受容体モジュレーターとして有用である旨の報告がある(特許文献2参照。)

一方、トリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩が、ケモカイン/ケモカイン受容体(CCR)の作用を制御することにより、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患(アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移、後天性免疫不全症候群の予

防および／または治療として有用であることが報告されている（特許文献3参照。）。。

【0018】

【特許文献1】

国際公開第97/11940号パンフレット

【特許文献2】

国際公開第98/25605号パンフレット

【特許文献3】

国際公開第01/40227号パンフレット

【0019】

【本発明の目的】

本発明の目的は、ヒト免疫不全ウイルス感染等の予防および治療剤として有用な、ケモカインレセプターに対してケモカインに拮抗する化合物を提供することにある。

本発明者らは、ケモカインに拮抗する化合物を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、一般式（I）で示される本発明化合物がこの目的にかなうことを見出し、本発明を完成した。とりわけ、本発明化合物はCCR5受容体拮抗剤として好適である。

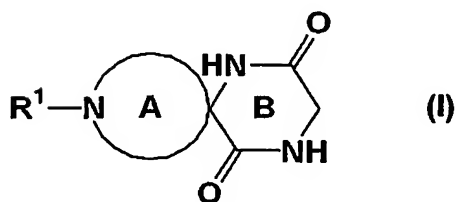
【0020】

【発明の開示】

本発明は、

1. 一般式（I）

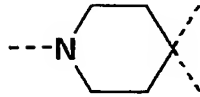
【化13】



（式中、環Aは置換基を有していてもよい3～15員含窒素単環、二環または三環式複素環を表わし、環Bは置換基を有していてもよい2，5-ジオキソピペラ

ジンを表わし、 R^1 は、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、または置換基を有していてもよい環状基を表わす。ただし、環Aが

【化14】



の場合、環Aは無置換ではない。)

で示される化合物、またはそれらの塩を有効成分として含有してなる医薬組成物

。

2. 環Aが置換基を有していてもよい4～8員含窒素単環式複素環または9～15員含窒素二環または三環式複素環である前記1記載の医薬組成物。

3. R^1 が置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基である前記1記載の医薬組成物。

4. ケモカインレセプター拮抗剤である前記1記載の医薬組成物。

5. CCR5拮抗剤である前記1記載の医薬組成物。

6. ヒト免疫不全ウイルス感染の予防および／または治療剤である前記1記載の医薬組成物。

7. 後天性免疫不全症候群の予防および／または治療剤である前記1記載の医薬組成物。

8. 逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、CCR2拮抗剤、CCR3拮抗剤、CCR4拮抗剤、CXCR4拮抗剤、フュージョン阻害剤、HIV-1の表面抗原に対する抗体、およびHIV-1のワクチンから選択される1種または2種以上の剤とを組み合わせるヒト免疫不全ウイルス感染の予防および／または治療剤である前記6記載の医薬組成物。

9. 逆転写酵素阻害剤が、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン、PMPA、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ、およびカプラヴィリンから選択される1種または2種以上である前記8記載の医薬組成物。

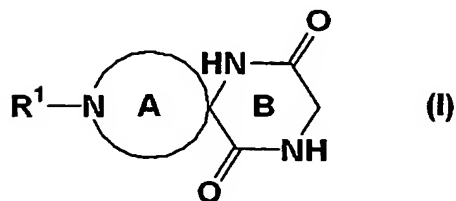
10. プロテアーゼ阻害剤が、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、

サキナビル、アンプリナビル、ロピナビル、およびティプラナビルから選択される 1 種または 2 種以上である前記 8 記載の医薬組成物。

11. 移植臓器拒絶反応予防および／または治療剤である前記 1 記載の医薬組成物。

12. 一般式 (I)

【化 15】



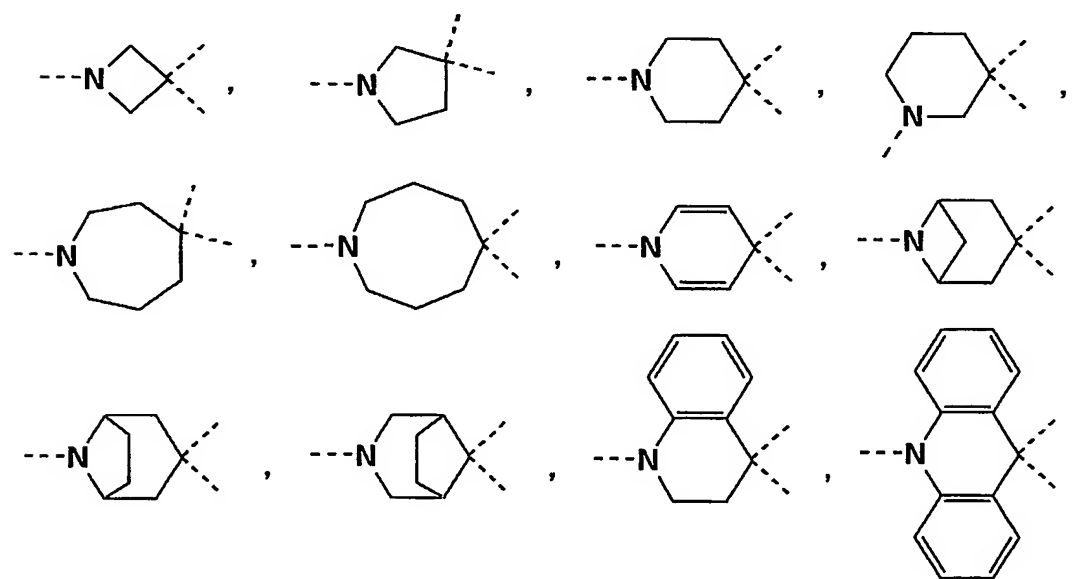
(式中、すべての記号は前記 1 の記載と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、またはそれらの塩。

13. 環 A が置換基を有していてもよい 4 ～ 8 員含窒素単環式複素環または 9 ～ 15 員含窒素二環または三環式複素環である前記 12 記載の化合物、またはそれらの塩。

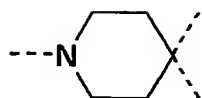
14. 環 A が

【化 16】



(ただし、環 A が

【化 17】



の場合、環Aは無置換ではない。)である前記12記載の化合物、またはそれらの塩。

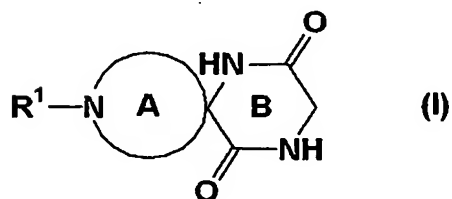
15. R^1 が置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基である前記12記載の化合物、またはそれらの塩。

16. 環Bの置換基が、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基である前記12記載の化合物、またはそれらの塩。

17. 前記12記載の化合物のプロドラッグ。

18. 一般式(I)

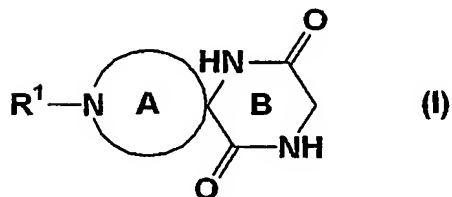
【化 18】



(式中、すべての記号は前記1と同じ意味を表わす。)で示される化合物、またはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるケモカインレセプターを拮抗する方法。

19. 一般式(I)

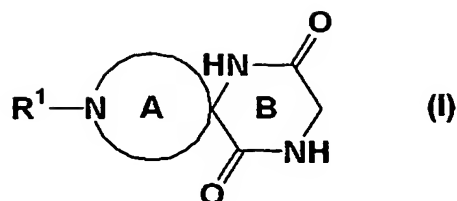
【化 19】



(式中、すべての記号は前記1と同じ意味を表わす。)で示される化合物、またはそれらの塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるヒト免疫不全ウイルス感染の治療および／または予防方法。

20. ケモカインレセプター拮抗剤を製造するための、一般式(I)

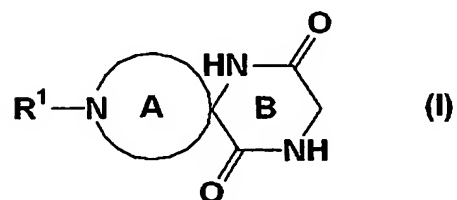
【化 20】



(式中、すべての記号は前記 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物、またはそれらの塩の使用。

21. ヒト免疫不全ウイルス感染の予防および／または治療剤を製造するための、一般式 (I)

【化 21】



(式中、すべての記号は前記 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物、またはそれらの塩の使用に関する。

【0021】

本明細書中、R¹で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては「直鎖状または分枝状の C 1～18 炭化水素基」が挙げられ、「直鎖状または分枝状の C 1～18 炭化水素基」としては、例えば C 1～18 アルキル基、C 2～18 アルケニル基、C 2～18 アルキニル基等が挙げられる。ここで、C 1～18 アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル基およびこれらの異性体基等が挙げられ、C 2～18 アルケニル基としては、例えばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプ

タデセニル、オクタデセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル、ウンデカジエニル、ドデカジエニル、トリデカジエニル、テトラデカジエニル、ペンタデカジエニル、ヘキサデカジエニル、ヘプタデカジエニル、オクタデカジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、ノナトリエニル、デカトリエニル、ウンデカトリエニル、ドデカトリエニル、トリデカトリエニル、テトラデカトリエニル、ペンタデカトリエニル、ヘキサデカトリエニル、ヘプタデカトリエニル、オクタデカトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられ、C2～18アルキニル基としては、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ノナジイニル、デカジイニル、ウンデカジイニル、ドデカジイニル、トリデカジイニル、テトラデカジイニル、ペンタデカジイニル、ヘキサデカジイニル、ヘプタデカジイニル、オクタデカジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル、ノナトリイニル、デカトリイニル、ウンデカトリイニル、ドデカトリイニル、トリデカトリイニル、テトラデカトリイニル、ペンタデカトリイニル、ヘキサデカトリイニル、ヘプタデカトリイニル、オクタデカトリイニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

【0022】

R¹で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、好ましくは、炭素数1～10の脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基であり、特に好ましくは、炭素数1～6のアルキル基である。とりわけ、メチルまたはエチル基が好ましい。

【0023】

本明細書中、R¹で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば下記の第一群から選択される置換基、第二

群から選択される置換基、または置換基を有していてもよい環状基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

【0024】

<第一群>

(1)ハロゲン原子（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子等）、(2)ニトロ基、(3)トリフルオロメチル基、(4)トリフルオロメトキシ基、(5)シアノ基、(6)オキソ基

【0025】

<第二群>

(1)–SR^a、(2)–SO₂R^a、(3)–SO₂NR^bR^{b'}、(4)–S(O)R^a、(5)–OR^a、(6)–OCOR^a、(7)–NR^aSO₂R^{a'}、(8)–NR^bR^{b'}、(9)–NR^aCOR^{a'}、(10)–NR^aCOOR^{a'}、(11)–NR^aCONR^bR^{b'}、(12)–N(SO₂R^a)₂、(13)–COR^a、(14)–COOR^a、(15)–CONR^bR^{b'}、(16)–CONR^aCOR^{a'}、(17)–COCOOR^a、(18)–B(OR^a)₂

[基中、R^a、R^{a'}、R^b、R^{b'}はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい環状基（環1）、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わすか、R^bとR^{b'}は隣接する窒素原子と一緒にあって、(1)–C₂～6アルキレンー（例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体基等）、(2)–(C₂～6アルキレン)–O–(C₂～6アルキレン)–、(3)–(C₂～6アルキレン)–S–(C₂～6アルキレン)–、(4)–(C₂～6アルキレン)–NR^{N1}–(C₂～6アルキレン)–（基中、R^{N1}は、水素原子、置換基を有していてもよい環状基（環1）、または「置換基を有していてもよい環状基（環1）」によって置換されていてもよいC₁～8アルキル基を表わす。）を表わす。]

【0026】

ここで、R^a、R^{a'}、R^b、R^{b'}で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、「直鎖状または分枝状のC₁～8炭化水素基」が挙げられ、「直鎖状または分枝状のC₁～8炭化水素基」としては、例えばC₁～8アルキル基、C₂～8アルケニル基、C₂～8アル

キニル基等が挙げられる。前記C1～8アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体基等が挙げられ、C2～8アルケニル基としては、例えばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられ、C2～8アルキニル基としては、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

【0027】

Ra、Ra'、Rb、Rb'で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい環状基（環1）、下記第三群から選択される置換基が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

【0028】

<第三群>

(1)ハロゲン原子、(2)-OR^c、(3)-SR^c、(4)-NR^dR^{d'}、(5)-COOR^c、(6)-CONR^dR^{d'}、(7)-NR^cCOR^{c'}、(8)-NR^cSO₂R^{c'}、(9)-N(SO₂R^c)₂

[基中、R^c、R^{c'}、R^d、R^{d'}は、前記Ra、Ra'、Rb、Rb'と同じ意味を表わす。ただし、R^c、R^{c'}、R^d、R^{d'}は、本群（第三群）から選択される置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表わさないものとする。]

【0029】

本明細書中、Ra、Ra'、Rb、Rb'、R^{N1}で示される「置換基を有していてもよい環状基（環1）」、およびRa、Ra'、Rb、Rb'で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としての「置換基を有していてもよい環状基（環1）」、さらにはR^{N1}で示される「置換基を有していて

もよい環状基（環1）」によって置換されていてもよいC1～8アルキル基」における「置換基を有していてもよい環状基（環1）」は全て同じ意味を表わし、前記「置換基を有していてもよい環状基（環1）」における「環状基」としては、例えば炭素環、および複素環等が挙げられる。

【0030】

前記炭素環としては、例えば一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール等が挙げられる。前記「一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール」としては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン等が挙げられる。また、前記「一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール」にはスピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例えばスピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。

【0031】

一方、前記複素環としては、例えば1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環、または三環

式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環、スピロ結合した三環式複素環および架橋した三環式複素環等が挙げられる。前記「1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および/または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環、または三環式複素環アリール」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサアゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、アクリジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフエン等が挙げられる。また、前記「1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および/または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環、または三環式（縮合またはスピロ）複素環」のうち、一部または全部飽和されているものとしては、例えばピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン

(ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン(テトラヒドロチオピラン)、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、2, 4, 6-トリオキサスピロ [ピシクロ [3. 3. 0

】オクタン-3, 1'-シクロヘキサン】、1, 3-ジオキソラノ [4, 5-g
】クロメン、2-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン等が挙げられる。

【0032】

前記「置換基を有していてもよい環状基（環1）」の「環状基」としては好ましくは、5～10員の単環または二環式の環状基であり、より好ましくは、ベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、チオフェン、ピラゾール、イソチアゾール、チアゾール、イミダゾール、フラン、ジヒドロピラゾール、キノリン、ベンゾジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾフランであり、特に好ましくは、ベンゼンである。

【0033】

前記「置換基を有していてもよい環状基（環1）」における「置換基」としては、例えば置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい環状基（環2）、前記第一群から選択される置換基、下記第四群から選択される置換基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。ここで、「置換基」としての「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は前記「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」と同じ意味を表わし、前記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい環状基（環2）、前記第一群から選択される置換基、下記第四群から選択される置換基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

【0034】

<第四群>

(1)-SRe、(2)-SO₂Re、(3)-SO₂NR^fR^{f'}、(4)-S(O)Re、(5)-ORE、(6)-OCORE、(7)-NReSO₂Re'、(8)-NR^fR^{f'}、(9)-NReCORE'、(10)-NReCOORE'、(11)-NReCONR^fR^{f'}、(12)-N(SO₂Re)₂、(13)-CORE、(14)-COORE、(15)-CONR^fR^{f'}、(16)-CONReCORE'、(17)-COCOORE、(18)-B(ORE)₂

[基中、Re、Re'、R^f、R^{f'}はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい環状基（環2）、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わ

すか、 R^f と $R^{f'}$ は隣接する窒素原子と一緒にあって、(1)－C2～6アルキレン－、(2)－(C2～6アルキレン)－O－(C2～6アルキレン)－、(3)－(C2～6アルキレン)－S－(C2～6アルキレン)－、(4)－(C2～6アルキレン)－NRN²－(C2～6アルキレン)－(基中、R^{N2}は、水素原子、フェニル基、またはフェニル基によって置換されていてもよいC1～8アルキル基を表わす。)を表わす。]

【0035】

ここで、 R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^f 、 $R^{f'}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は、前記「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」と同じ意味を表わし、 R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^f 、 $R^{f'}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい環状基（環2）、下記第五群から選択される置換基が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

【0036】

<第五群>

(1)ハロゲン原子、(2)－OR_g、(3)－SR_g、(4)－NR^hR^{h'}、(5)－COOR_g、(6)－CONR^hR^{h'}、(7)－NR_gCO_R^{g'}、(8)－NR_gSO₂R_{g'}、(9)－N(SO₂R_g)₂

[基中、R_g、R_{g'}、R^h、R^{h'}は、前記 R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^f 、 $R^{f'}$ と同じ意味を表わす。ただし、R_g、R_{g'}、R^h、R^{h'}は、本群（第五群）から選択される置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表わさないものとする。]

【0037】

本明細書中、「置換基を有していてもよい環状基（環1）」における「置換基」としての「置換基を有していてもよい環状基（環2）」、「 R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^f 、 $R^{f'}$ で示される「置換基を有していてもよい環状基（環2）」、および R^e 、 $R^{e'}$ 、 R^f 、 $R^{f'}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としての「置換基を有していてもよい環状基（環2）」は同じ意味を表わし、前記「置換基を有していてもよい環状基（環2）」における「環状基」は、前記R^a、R^{a'}、R^b、R^{b'}、R^{N1}で示される「置換基を有していてもよい

環状基（環 1）」における「環状基」と同じ意味を表わす。

【0038】

前記「置換基を有していてもよい環状基（環 2）」における「置換基」としては、例えば置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい 3～8 員の単環式炭素環または複素環、前記第一群から選択される置換基、下記第六群から選択される置換基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に 1～5 個置換していてもよい。ここで、「置換基」としての「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は前記「直鎖状または分枝状の C 1～8 炭化水素基」と同じ意味を表わし、前記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい 3～8 員の単環式炭素環または複素環、前記第一群から選択される置換基、下記第六群から選択される置換基等が挙げられ、これらは置換可能な位置に 1～5 個置換していてもよい。

【0039】

<第六群>

(1) -SRⁱ、(2) -SO₂Rⁱ、(3) -SO₂NR^jR^{j'}、(4) -S(O)Rⁱ、(5) -ORⁱ、(6) -OCORⁱ、(7) -NRⁱSO₂R^{i'}、(8) -NR^jR^{j'}、(9) -NRⁱCOOR^{i'}、(10) -NRⁱCOOR^{i'}、(11) -NRⁱCONR^jR^{j'}、(12) -N(SO₂Rⁱ)₂、(13) -CORⁱ、(14) -COORⁱ、(15) -CONR^jR^{j'}、(16) -CONRⁱCOR^{i'}、(17) -COCOORⁱ、(18) -B(ORⁱ)₂

[基中、Rⁱ、R^{i'}、R^j、R^{j'}はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい 3～8 員の単環式炭素環または複素環、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わすか、R^jと R^{j'}は隣接する窒素原子と一緒にあって、(1) -C₂～6 アルキレン-（例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体基等）、(2) - (C₂～6 アルキレン) -O- (C₂～6 アルキレン) -、(3) - (C₂～6 アルキレン) -S- (C₂～6 アルキレン) -、(4) - (C₂～6 アルキレン) -NR^{N2}- (C₂～6 アルキレン) -（基中、R^{N2}は前記と同じ意味を表わす。）を表わす。]

【0040】

ここで、 R^i 、 $R^{i'}$ 、 R^j 、 $R^{j'}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は、前記「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」と同じ意味を表わし、 R^i 、 $R^{i'}$ 、 R^j 、 $R^{j'}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環、下記第七群から選択される置換基が挙げられ、これらは置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

【0041】

<第七群>

(1)ハロゲン原子、(2)–OR^k、(3)–SR^k、(4)–NR^mR^{m'}、(5)–COOR^k、(6)–CONR^mR^{m'}、(7)–NR^kCO R^{k'}、(8)–NR^kSO₂R^{k'}、(9)–N(SO₂R^k)₂

[基中、R^k、R^{k'}、R^m、R^{m'}は、前記 R^i 、 $R^{i'}$ 、 R^j 、 $R^{j'}$ と同じ意味を表わす。ただし、R^k、R^{k'}、R^m、R^{m'}は、本群（第七群）から選択される置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表わさないものとする。]

【0042】

本明細書中、「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」における「3～8員の単環式炭素環または複素環」としては、例えば一部または全部が飽和されていてもよいC3～8の単環式炭素環アリール、または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環等が挙げられる。

【0043】

前記「一部または全部が飽和されていてもよいC3～8の単環式炭素環アリール」としては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン等が挙げられる。また、

前記「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリール」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン等が挙げられる。前記「1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式複素環アリール」のうち、その一部または全部が飽和されている複素環としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサ

ゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン等が挙げられる。

【0044】

前記「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」における「3～8員の単環式炭素環または複素環」として好ましくは、5～6員の環状基であり、より好ましくは、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チオフエン、ピロール、チアゾール、イミダゾールであり、特に好ましくは、ベンゼンである。

【0045】

本明細書中、「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」における「置換基」としては、例えばC1～8アルキル基、前記第一群から選択される置換基、下記第八群から選択される置換基等が挙げられる。

【0046】

<第八群>

(1) $-OR^n$ 、(2) $-NR^0R^{0'}$ 、(3) $-COOR^n$ 、(4) $-SR^n$ 、(5) $-CONR^0R^{0'}$

[基中、 R^n 、 R^0 、 $R^{0'}$ はそれぞれ独立して水素原子、フェニル基またはフェニル基で置換されていてもよいC1～8アルキル基を表わすか、 R^0 と $R^{0'}$ は隣接する窒素原子と一緒にあって、(1) $-C2\sim6$ アルキレンー、(2) $-(C2\sim6$ アルキレン) $-O-(C2\sim6$ アルキレン) $-$ 、(3) $-(C2\sim6$ アルキレン) $-S-(C2\sim6$ アルキレン) $-$ 、(4) $-(C2\sim6$ アルキレン) $-NR^{N2}-(C2\sim6$ アルキレン) $-$ (基中、 R^{N2} は、前記と同じ意味を表わす。)を表わす。

]

【0047】

本明細書中、 R^1 で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としての「置換基を有していてもよい環状基」は、前記 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 $R^{b'}$ 、 R^{N1} で示される「置換基を有していてもよい環状基（環1）」と同じ意味を表わす。

また、本明細書中、 R^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」は、前記 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 $R^{b'}$ 、 R^{N1} で示される「置換基を有していてもよい環状基（環1）」と同じ意味を表わす。

R^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」の「環状基」として好ましくは、5～10員の単環または二環式の環状基であり、より好ましくは、ベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、チオフェン、ピラゾール、イソチアゾール、チアゾール、イミダゾール、フラン、ジヒドロピラゾール、キノリン、ベンゾジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾフランであり、特に好ましくは、ベンゼンである。

【0048】

本発明において、 R^1 基として好ましくは、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは、「置換基を有していてもよい環状基」を置換基として有していてもよい、 $C1\sim6$ のアルキル基または $C2\sim6$ のアルケニル基であり、特に好ましくは、「置換基を有していてもよい環状基」を置換基として有していてもよい、 $C1\sim6$ アルキル基である。前記「置換基を有していてもよい環状基」を置換基として有していてもよい、 $C1\sim6$ アルキル基として好ましくは、 $-(C1\sim6\text{アルキル基})-(置換基を有していてもよいベンゼン)$ 、 $-(C1\sim6\text{アルキル基})-(置換基を有していてもよいピラゾール)$ 、 $-(C1\sim6\text{アルキル基})-(置換基を有していてもよいC4\sim6シクロアルキル)$ 、 $-(C1\sim6\text{アルキル基})-(置換基を有していてもよいC4\sim6シクロアルケニル)$ 、 $-(C1\sim6\text{アルキル基})-(置換基を有していてもよいチアゾール)$ 、 $-(C1\sim6\text{アルキル基})-(置換基を有していてもよいフラン)$ 、 $-(C1\sim6\text{アルキル基})-(置換基を有していてもよいチオフェン)$ 、 $-(C1\sim6$

アルキル基) - (置換基を有していてもよいキノリン)、 - (C1~6アルキル基) - (置換基を有していてもよいベンゾジオキサン)、 - (C1~6アルキル基) - (置換基を有していてもよいジオキサインダン)、 - (C1~6アルキル基) - (置換基を有していてもよいベンゾフラン)、 - (C1~6アルキル基) - (置換基を有していてもよいイミダゾール)、 - (C1~6アルキル基) - (置換基を有していてもよいイソチアゾール)、 - (C1~6アルキル基) - (置換基を有していてもよいジヒドロピラゾール) であり、より好ましくは、 - (C1~4アルキル) - (C4~6シクロアルケニル) - (置換基を有していてもよいC1~6アルキル)、 - (C1~4アルキル) - (キノリン)、 - (C1~4アルキル) - (ジオキサインダン)、 - (C1~4アルキル) - (シクロプロパン)、 - (C1~4アルキル) - (チアゾール)、 - (C1~4アルキル) - (チオフェン)、 - (C1~4アルキル) - (ベンゼン)、 - (C1~4アルキル) - (フラン)、 - (C1~4アルキル) - (ベンゾジオキサン)、 - (C1~4アルキル) - (ベンゾフラン)、 - (C1~4アルキル) - (ニトリル基で置換されていてもよいベンゼン)、 - (C1~4アルキル) - (ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン) - (C1~4アルキル) - (ベンゼン) - (置換基を有していてもよいC1~4アルキル)、 - (C1~4アルキル) - (ベンゼン) - (置換基を有していてもよいC1~4アルコキシ)、 - (C1~4アルキル) - (ベンゼン) - (置換基を有していてもよいベンゼン)、 - (C1~4アルキル) - (ベンゼン) - (置換されていてもよいアミノ基)、 - (C1~4アルキル) - (ベンゼン) - (置換されていてもよいジヒドロキシボリル基)、 - (C1~4アルキル) - (ベンゼン) - NHCO - (置換基を有していてもよいC1~4アルキル基)、 - (C1~4アルキル) - (ベンゼン) - O - (置換基を有していてもよいC1~4アルキル) - (置換基を有していてもよいベンゼン)、 - (C1~4アルキル) - (ベンゼン) - O - (置換基を有していてもよいC1~4アルキル) - (置換されていてもよいアミノ基)、 - (C1~4アルキル) - (ベンゼン) - O - (置換基を有していてもよいベンゼン)、 - (C1~4アルキル) - (イミダゾール) - (置換基を有していてもよいベンゼン)、 - (C1~4アルキル) - (置換基を有していてもよいジヒドロピラゾール) - (

置換基を有していてもよいベンゼン)、-(C1~4アルキル)-(置換基を有していてもよいピラゾール)-(置換基を有していてもよいベンゼン)であり、特に好ましくは、1,3-チアゾール-2-イルメチル基、1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イルメチル基、2-(4-イソプロピル-ベンジル)-プロピル基、2,4,6-トリメトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、2,6-ジメトキシベンジル基、2-フェニルイミダゾール-5-イルメチル基、2-フェニルエチル基、2-ベンジルオキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-(フラン-2-イル)-2-プロペニル基、3,5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イルメチル基、3-シアノベンジル基、3-フェニルピラゾール-4-イルメチル基、3-フェニルプロピル基、3-フェノキシベンジル基、4-(3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピルオキシ)ベンジル基、4-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)シクロヘキシー-3-エン-1-イルメチル基、4-(4-メチルスルホニルアミノ)-フェノキシベンジル基、4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジル基、4-(ジヒドロキシボリル)ベンジル基、4-(メチルカルボニルアミノ)ベンジル基、4-クロロベンジル基、4-フェニルベンジル基、4-フェノキシベンジル基、4-フルオロベンジル基、6-メチル-2,2-ジメチルシクロヘキシー-1-エン-1-イルエチル基、キノリン-2-イルメチル基、ジオキサインダン-4-イルメチル基、シクロプロパン-1-イルメチル基、チオフェン-2-イルメチル基、フラン-2-イルメチル基、ベンジル基、ベンゾジオキサネ-6-イルメチル基、ベンゾフラン-2-イルメチル基である。

【0049】

本明細書中、環Aで示される「置換基を有していてもよい3~15員含窒素単環、二環または三環式複素環」の「3~15員含窒素単環、二環または三環式複素環」としては炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子含み、さらに窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1~3個のヘテロ原子を含んでいてもよい単環、二環または三環式複素環を表わす。「3~15員含窒素単環、二環または三環式複素環」としては、「3~15員含窒素不飽和複素環」、「3~15員含窒

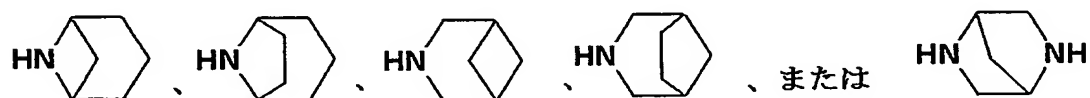
素飽和複素環」が挙げられる。

【0050】

「3～15員含窒素不飽和複素環」としては、例えばピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン等が挙げられる。また、「3～15員含窒素飽和複素環」としては、アジリジン、アゼチジン、アゾカン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラ

ヒドロチアゾール (チアゾリジン)、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロアクリジン、

【化 2 2】



等が挙げられる。

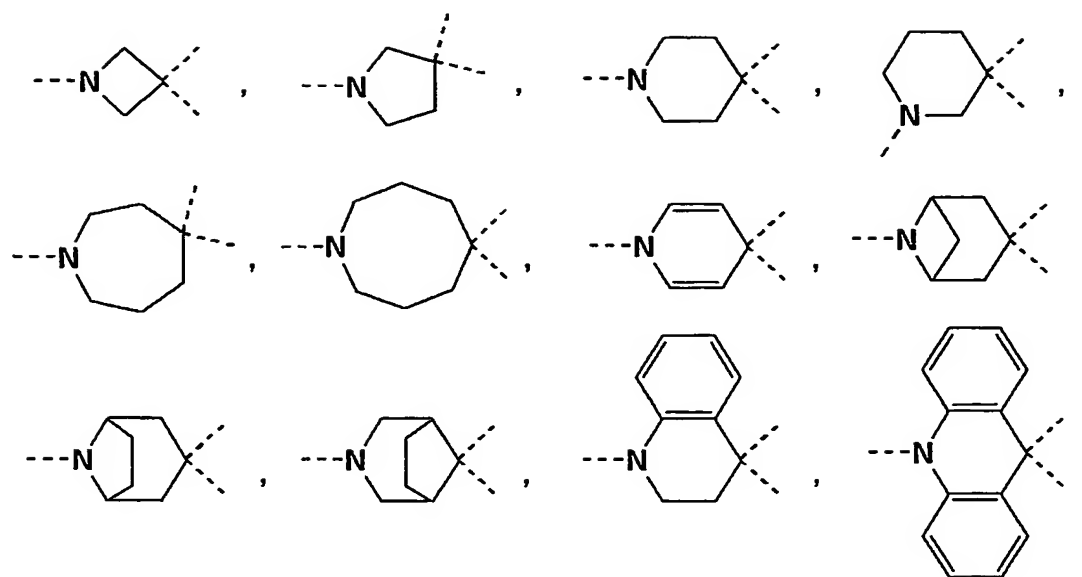
【0051】

環Aで示される「3～15員含窒素単環、二環または三環式複素環」として好ましくは、「4～8員含窒素単環式複素環」または「9～15員含窒素二環または三環式複素環」が挙げられる。

【0052】

具体的には

【化 2 3】

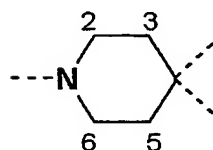


等が挙げられる。

【0053】

ただし、環Aが

【化 2 4】



を表わす場合、環Aは無置換ではない。すなわち環Aがピペリジンの場合、環Aは2, 3, 5または6位の少なくとも1箇所に置換基を有する。ここで、これらの化合物表記のうち、窒素原子に結合する点線はR¹結合部位を表わし、その他の点線は環Bとのスピロ結合を表わす。

【0054】

環Aは置換可能な位置に1～5個の置換基を有していてもよい。環Aにおける「置換基」としては、例えば、下記第九群から選択される置換基、または下記第九群から選ばれる置換基を1～5個有していてもよい直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基等が挙げられる。

【0055】

<第九群>

(1)ハロゲン原子（例えば、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子）、(2) $-OR^x$ 、(3) $-COR^x$ 、(4) $-CONR^xR^{x'}$ 、(5) $-COOR^x$ 、(6) $-NR^xR^{x'}$ 、(7) $-NR^xCOR^x$ 、(8) $-SO_2R^y$ 、(9) $-SO_2NR^xR^{x'}$ 、(10) $-NR^xSO_2R^y$ 、(11)オキソ基、(12) $=NR^t$ [基中、 R^x 、 $R^{x'}$ はそれぞれ独立して水素原子、直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基を表わし、 R^y は直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基を表わし、 R^t は水素原子、直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基、置換されていてもよい水酸基を表わす。]。

【0056】

ここで、「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」は前記と同じ意味を表わす。置換されていてもよい水酸基は、前記第二群に挙げられた、 $-OR^a$ [基中の記号は前記と同じ意味を表わす。]と同じ意味を表わす。

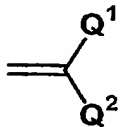
【0057】

本発明において、環Aの置換基として好ましくは、メチル、メトキシ、カルボキシである。

【0058】

本明細書中、環Bで示される「置換基を有していてもよい2, 5-ジオキソピペラジン」における「置換基」としては、例えば置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい環状基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、または

【化25】



(式中、 Q^1 、 Q^2 はそれぞれ独立して、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい環状基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基を表わす。)
等が挙げられる。

【0059】

ここで、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基は、前記第二群に挙げられた、 $-OR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-CONR^bR^{b'}$ [基中の記号は前記と同じ意味を表わす。] と同じ意味を表わす。また、「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」が挙げられる。「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」は前記と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」としては R^1 で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」と同じ意味を表わす。ここで「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」は前記と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい環状基」は、前記第二群における「置換基を有していてもよい環状基（環1）」と同じ意味を表わす。

【0060】

本発明において、環Bの置換基として好ましくは、置換基を有していてもよい4～6員の炭素環、置換基を有していてもよいC1～6の脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは、 $-(置換基を有していてもよいC1～6アルキル)$ 、 $-(置換基を有していてもよいC2～6アルケニル)$ 、 $-(置換基を有していてもよいC2～6アルキニル)$ 、 $-(置換基を有していてもよいベンゼン)$ 、 $-(C1～6アルキル)-(置換基を有していてもよいC4～6シクロアルキル)$ 、 $-(C1～6アルキル)-(置換基を有していてもよいベンゼン)$ 、 $-(C1～6アルキル)-NHCOO-(置換基を有していてもよいC1～6アルキル)-(置換基を有していてもよいベンゼン)$ であり、特に好ましくは、 $-(C1～6アルキル)$ 、 $-(C2～6アルケニル)$ 、 $-(C2～6アルキニル)$ 、 $-(C1～4アルキル)-COO-(C1～4アルキル)$ 、 $-(C1～4アルキル)-(C4～6シクロアルキル)$ 、 $-(C1～4アルキル)-(ベンゼン)$ 、 $-(C1～6アルキル)-NHCOO-(C1～4アルキル)-(ベンゼン)$ である。とりわけ、プロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、シクロヘキシルメチル基、ベンジル基、フェニルエチル基が好ましい。

【0061】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0062】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号


【化26】

は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表わし、

【化27】

は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表わし、

【化28】

は α -配置、 β -配置またはそれらの混合物であることを表わし、

【化29】

は、 α -配置と β -配置の混合物であることを表わす。

【0063】

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩としては薬理学的に許容される塩が好ましい。

薬理学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

【0064】

薬理学的に許容される塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

【0065】

酸付加塩は水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

【0066】

一般式（I）で示される化合物およびそれらの塩は、溶媒和物に変換することもできる。

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

【0067】

一般式（I）で示される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩はすべて好ましい。具体的には、実施例に記載した化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩が挙げられる。

【0068】

さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、R⁰基によって四級化されたものを表わす。

R⁰基は、C1～8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1～8アル

キル基を表わす。

【0069】

本発明化合物は任意の方法でN-オキシドにすることができる。N-オキシドとは、一般式 (I) で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

【0070】

また、化合物 (I) のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換される化合物をいう。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチルー2-オキソー1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など) ; 化合物 (I) が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など) ; 化合物 (I) がカルボキシ基を有する場合、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例、化合物 (I) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチルー2-オキソー1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、化合物 (I) のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

【0071】

【本発明化合物の製造方法】

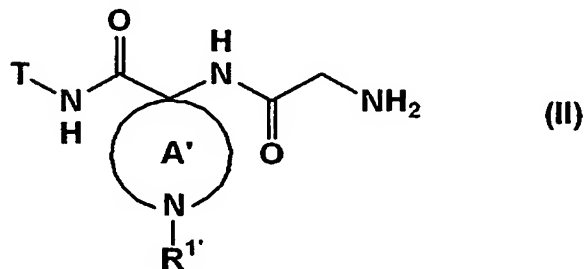
一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下の方法または実施例に記載した

方法により製造することができる。

【0072】

一般式 (I) で示される本発明化合物は、一般式 (II)

【化30】



(式中、Tは、C 1～4 アルキル基、C 5～6 の単環式炭素環、またはC 5～6 の単環式炭素環または1～2個の窒素原子および／または1個の酸素原子を含む5～6員環の単環複素環によって置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、R^{1'}、環A' はそれぞれR¹、環Aと同じ意味を表わす。ただし、R^{1'}、環A'、がカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を、環化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0073】

この環化方法は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル等）中、三級アミン（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）を用いるか、酸（酢酸、トリフルオロ酢酸等）を用いるか、または用いないで60～120℃に加熱することにより行なわれる。この反応は、T基の切断と同時に環化される反応である。

【0074】

また必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行なってもよい。

保護基の脱保護反応は公知であり、以下の方法で行うことができる。

【0075】

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、t

ーブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基等が挙げられる。

【0076】

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、t-ブチルジメチルシリル (TBDMs) 基、t-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

【0077】

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

【0078】

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基が挙げられる。

【0079】

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

【0080】

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は

、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いる脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

【0081】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

【0082】

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

【0083】

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気

気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

【0084】

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

【0085】

(5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

【0086】

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および／または有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

【0087】

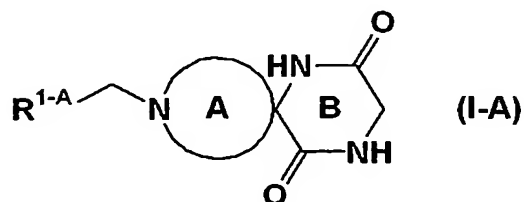
また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

【0088】

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

【0089】

また、一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 が置換されていてもよい脂肪族炭化水素を表わし、かつ R^1 が窒素原子と $-CH_2-$ を介して結合する化合物、すなわち一般式 (I-A)



(式中、 R^{1-A} は置換されていてもよい脂肪族炭化水素を表わす。ただし、 R^{1-A} は R^1 の主鎖の炭素数が1個減少した脂肪族炭化水素 (R^{1-A} の主鎖の炭素数 = R^1 の主鎖の炭素数 - 1) を表わす。その他の記号は、前記と同じ意味を表わす。

) は、

一般式 (III)

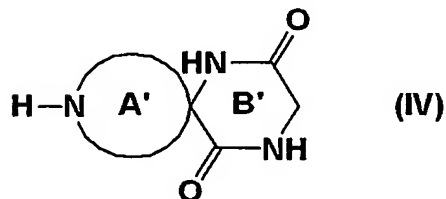
【化31】



(式中、 R^{1-A} は R^1-A と同じ意味を表わす。ただし、 R^{1-A} がカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)、

で示される化合物と、一般式 (IV)

【化32】



(式中、環 B' は環 B と同じ意味を表わす。ただし、環 B' がカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は、前記と同じ意味を表わす。)、

で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0090】

還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

【0091】

さらに、一般式（I）で示される化合物は、一般式（V）

【化33】



（式中、Xは脱離基（例えば、ハロゲン原子、メシル酸エステルまたはトシル酸エステル等）を表わし、他の記号は、前記と同じ意味を表わす。）

で示される化合物と一般式（IV）で示される化合物を反応させ、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

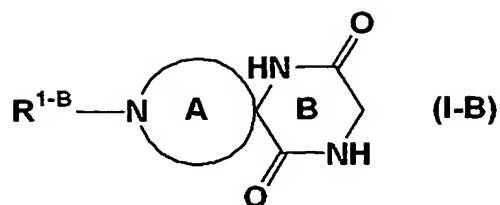
【0092】

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）およびヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウム存在下または非存在下、100～150℃の温度で行なわれる。

【0093】

一般式（I）で示される化合物のうち、R¹が、一部飽和していてもよいC₃～C₁₅の単環、二環または三環式炭素環アリールまたは一部飽和していてもよい1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わす化合物、すなわち一般式（I-B）

【化 3 4】



(式中、 R^{1-B} は、環 1 を表わし、かつ一部飽和していてもよい C 3～15 の単環、二環または三環式炭素環アリールまたは一部飽和していてもよい 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、3～15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わす。他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (VI)

【化 3 5】



(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (IV) で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことにより製造することができる。

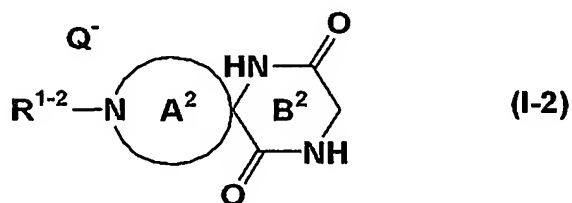
【0094】

還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

【0095】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、少なくとも 1 つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表わす化合物、すなわち一般式 (I-2)

【化 3 6】



(式中、 R^{1-2} 、環 A^2 、環 B^2 は、 R^1 、環A、環Bと同じ意味を表わす。ただし、少なくとも1つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表わすものとし、Qは、ハロゲン原子を表わすものとする。)

で示される化合物は、一般式 (I) で示される化合物を一般式 (VII)

【化37】



(式中、 R^0 は、C1～4アルキル基またはフェニル基によって置換されたC1～4アルキル基を表わし、Qは、ハロゲン原子を表わす。)

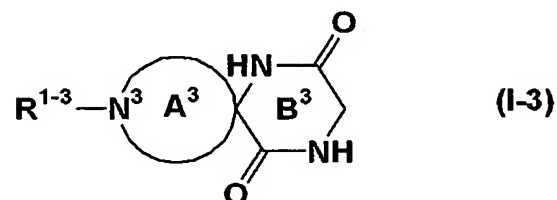
で示される化合物と反応させることにより製造することができる。

【0096】

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（アセトン、ジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン等）中、0～40℃の温度で行なわれる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つの窒素原子がN-オキシドを表わす化合物、すなわち一般式 (I-3)

【化38】



(式中、 R^{1-3} 、環 A^3 、環 B^3 は、 R^1 、環A、環Bと同じ意味を表わし、 N^3 は、窒素原子を表わす。ただし、少なくとも1つの窒素原子がN-オキシドを表わすものとする。)

で示される化合物は、一般式 (I) で示される化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

【0097】

この酸化反応は公知であり、例えば、適当な有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、t-ブチルアルコール等）中で、過剰の酸化剤（過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ酸ナトリウム、過酸（例えば、3-クロロ過安息香酸、過酢酸等）、オキシソ（ポタシウムパーオ

キシモノスルフェートの商品名)、過マンガン酸カリウム、クロム酸等)の存在下、20～60℃の温度で反応させることにより行なわれる。

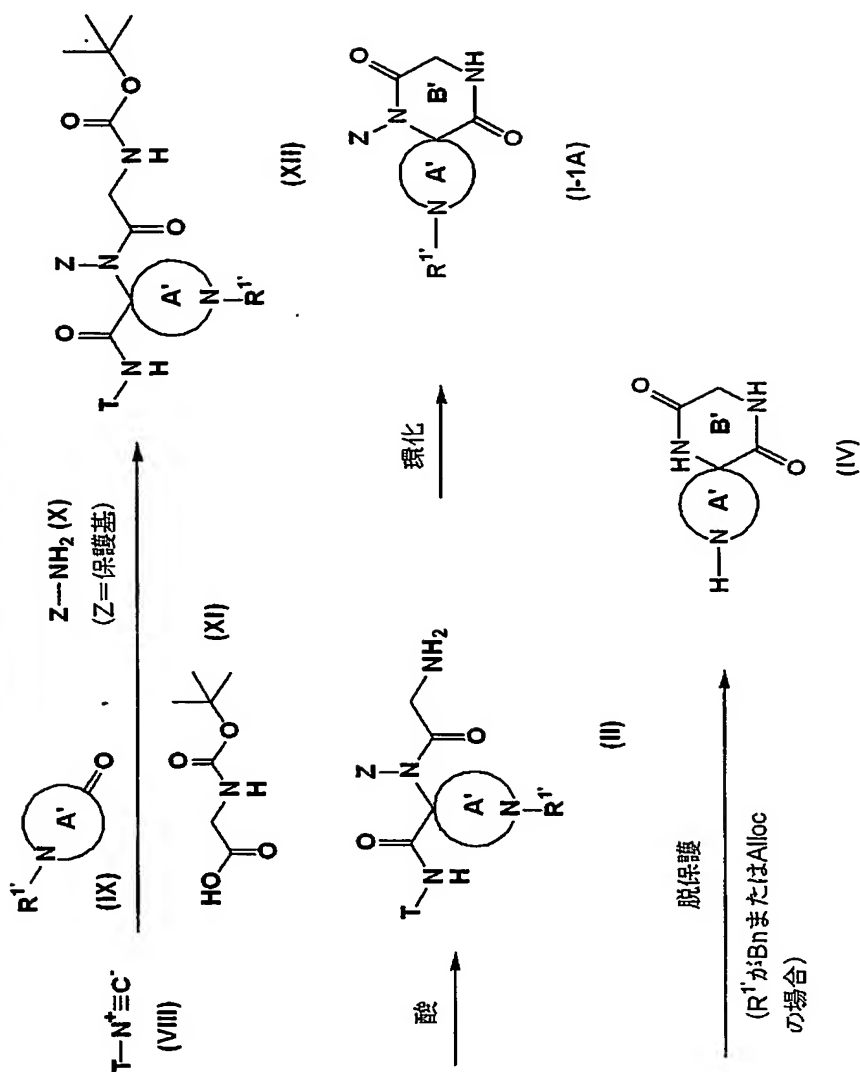
【0098】

一般式(II)および一般式(IV)で示される化合物は、次に示す反応工程式1によって製造することができる。

【0099】

【化39】

反応工程式 (1)



【0100】

反応工程式(1)中の各反応はそれぞれ公知の方法によって行なわれる。また、反応工程式において、出発物質として用いる一般式(VIII)、一般式(IX)、一般式(X)および一般式(XI)で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

【0101】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により前製することができる。前製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0102】

本発明におけるその他の出発物質および各試薬は、それ自体が公知であるか、または公知の方法によって製造することができる。

【0103】

【毒性】

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

【0104】

【医薬品への適用】

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、一般式(I)で示される本発明化合物は、ケモカインレセプターに拮抗するので、各種炎症、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患、またはHIV感染(例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、ヒト免疫不全ウイルス感染(後天性免疫不全症候群等)、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等)の予防および/または治療に有用である。

【0105】

一般式 (I) で示される本発明化合物、またはそれらの塩を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0106】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mg から1000mg の範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mg から100mg の範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0107】

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0108】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0109】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0110】

非経口投与のための注射剤としては、すべての注射剤を含有する。例えば、筋肉への注射剤、静脈内への注射剤、静脈内への点滴剤等を含む。

【0111】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0112】

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0113】

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製

造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

【0114】

本発明の一般式 (I) で表される化合物、またはそれらの塩は、他の薬剤、例えば、HIV感染の予防および／または治療剤（特に、AIDSの予防および／または治療剤）と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、溶解補助剤、希釈剤等と混合して製剤化し、HIV感染の予防および／または治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。

【0115】

本発明の一般式 (I) で表される化合物、またはそれらの塩は、他のHIV感染の予防および／または治療剤（特に、AIDSの予防および／または治療剤）に対して耐性を獲得したHIV-1に対して感染阻害作用を有する。従って、他のHIV感染の予防および／または治療剤が効果を示さなくなったHIV感染者に対しても用いることができる。この場合、本発明化合物を単剤で用いても良いが、感染しているHIV-1株が耐性を獲得したHIV感染の予防および／または治療剤またはそれ以外の薬剤と併用して用いても良い。

【0116】

本発明は一般式 (I) で表わされる化合物、またはそれらの塩とHIV感染を阻害しない薬物を組み合わせてなり、単剤よりもHIV感染の予防および／または治療効果が増強されたものをも含む。

【0117】

本発明の一般式 (I) で表される化合物、またはそれらの塩と組み合わせて用いられる他のHIV感染の予防および／または治療剤の例としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ケモカイン拮抗剤（例えば、CCR2拮抗剤、CCR3拮抗剤、CCR4拮抗剤、CCR5拮抗剤、CXCR4拮抗剤等）、フュージョン阻害剤、HIV-1の表面抗原に対する抗体、HIV-1のワクチン等が挙げられる。

【0118】

逆転写酵素阻害剤として、具体的には、(1) 核酸系逆転写酵素阻害剤のジドブジン (商品名: レトロビル)、ジダノシン (商品名: ヴァイデックス)、ザルシタビン (商品名: ハイビッド)、スタブジン (商品名: ゼリット)、ラミブジン (商品名: エピビル)、アバカビル (商品名: ザイアジェン)、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン (商品名: コビラシル)、PM PA (商品名: テノフォビル) 等、(2) 非核酸系逆転写酵素阻害剤のネビラピン (商品名: ビラミューン)、デラビルジン (商品名: レスクリプター)、エファビレンツ (商品名: サステイバ、ストックリン)、カプラヴィリン (AG1549) 等が挙げられる。

【0119】

プロテアーゼ阻害剤として、具体的には、インジナビル (商品名: クリキシバン)、リトナビル (商品名: ノービア)、ネルフィナビル (商品名: ビラセプト)、サキナビル (商品名: インビラーゼ、フォートベース)、アンプリナビル (商品名: エジネラーゼ)、ロピナビル (商品名: カレトラ)、ティプラナビル等が挙げられる。

【0120】

ケモカイン拮抗剤としては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセプターに対する抗体が含まれる。

【0121】

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、具体的には、MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES、SDF-1 α 、SDF-1 β 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン (Eotaxin)、MDC等が挙げられる。

【0122】

内因性リガンドの誘導体としては、具体的には、AOP-RANTES、Met-SDF-1 α 、Met-SDF-1 β 等が挙げられる。

ケモカインレセプターの抗体としては、具体的には、Pro-140等が挙げられる。

【 0 1 2 3 】

C C R 2 拮抗剤としては、具体的には、W099/07351号、W099/40913号、W000/46195号、W000/46196号、W000/46197号、W000/46198号、W000/46199号、W000/69432号、W000/69815号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)に記載された化合物等が挙げられる。

【 0 1 2 4 】

C C R 3 拮抗剤としては、具体的には、DE19837386号、W099/55324号、W099/55330号、W000/04003号、W000/27800号、W000/27835号、W000/27843号、W000/29377号、W000/31032号、W000/31033号、W000/34278号、W000/35449号、W000/35451号、W000/35452号、W000/35453号、W000/35454号、W000/35876号、W000/35877号、W000/41685号、W000/51607号、W000/51608号、W000/51609号、W000/51610号、W000/53172号、W000/53600号、W000/58305号、W000/59497号、W000/59498号、W000/59502号、W000/59503号、W000/62814号、W000/73327号またはW001/09088号に記載された化合物等が挙げられる。

【 0 1 2 5 】

C C R 5 拮抗剤としては、具体的には、W099/17773号、W099/32100号、W000/06085号、W000/06146号、W000/10965号、W000/06153号、W000/21916号、W000/37455号、EP1013276号、W000/38680号、W000/39125号、W000/40239号、W000/42045号、W000/53175号、W000/42852号、W000/66551号、W000/66558号、W000/66559号、W000/66141号、W000/68203号、JP2000309598号、W000/51607号、W000/51608号、W000/51609号、W000/51610号、W000/56729号、W000/59497号、W000/59498号、W000/59502号、W000/59503号、W000/76933号、W098/25605号、W099/04794号、W099/38514号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)に記載された化合物等が挙げられる。

【 0 1 2 6 】

C X C R 4 拮抗剤としては、具体的には、AMD-3100、T-22、KRH-1120またはW000/66112号に記載された化合物等が挙げられる。

フュージョン阻害剤としては、具体的には、T-20 (pentafuside)、T-1249等が挙げられる。

以上の併用薬剤は例示であって、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0127】

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の臨床投与量は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

ジドブジン：100mg カプセル、1回200mg、1日3回；

300mg 錠剤、1回300mg、1日2回；

ジダノシン：25～200mg 錠剤、1回125～200mg、1日2回；

ザルシタビン：0.375mg～0.75mg 錠剤、1回0.75mg、1日3回；

スタブジン：15～40mg カプセル、1回30～40mg、1日2回；

ラミブジン：150mg 錠剤、1回150mg、1日2回；

アバカビル：300mg 錠剤、1回300mg、1日2回；

ネビラピン：200mg 錠剤、1回200mg、14日間1日1回、その後1日2回；

デラビルジン：100mg 錠剤、1回400mg、1日3回；

エファビレンツ：50～200mg カプセル、1回600mg、1日1回；

インジナビル：200～400mg カプセル、1回800mg、1日3回；

リトナビル：100mg カプセル、1回600mg、1日2回；

ネルフィナビル：250mg 錠剤、1回750mg、1日3回；

サキナビル：200mg カプセル、1回1,200mg、1日3回；

アンプレナビル：50～150mg 錠剤、1回1,200mg、1日2回。

【0128】

【実施例】

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

【0129】

また、二種類のジアステレオマーが存在する場合、薄層シリカゲルクロマトグ

ラフィーで、R_f 値が、より小さい化合物を高極性体、より大きい化合物を低極性体として表わすことがある。

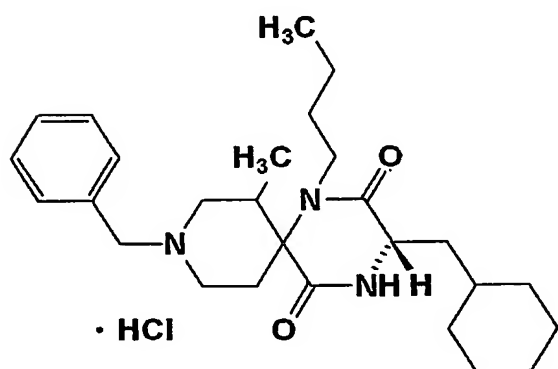
化合物の命名はACD/Name Pro ver. 6.0を用いるか、または、IUPAC命名法に準じて命名した。

【0130】

実施例1

(3S) - 9 - ベンジル - 1 - ブチル - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 7 - メチル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2, 5 - ジオン・塩酸塩

【化40】



1 - ベンジル - 3 - メチル - 4 - ピペリドン (203 mg)、(2S) - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - シクロヘキシルプロパン酸 (307 mg)、および1.5当量のn-ブチルアミン (110 mg) のメタノール (20 mL) 溶液に、1.1当量の2-モルホリノエチルイソシアニド (154 mg) を加え、50℃で一晩撹拌した。放冷後、濃塩酸 (1.0 mL) を加え、60℃で2時間加熱して撹拌した。反応溶液を濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、1 N水酸化ナトリウム水溶液で中和した。反応溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮した。反応混合物に、1.25 M酢酸のトルエン溶液 (3 mL) を加え、100℃で一晩撹拌した。放冷後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 10 : 1) にて精製した。得られた残渣に4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (38 mg) を得た。

TLC : Rf 0.64 (塩化メチレン:メタノール=10:1);

NMR (CD₃OD) : δ 7.61-7.48 (m, 5H), 4.38(d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.35(d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.90-3.60 (m, 2H), 3.50-3.10 (m, 3H), 2.70-2.40 (m, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 14H), 1.00-0.80 (m, 8H)

。

【0131】

実施例 1 (1) ~ (7)

1-ベンジル-3-メチル-4-ピペリドンまたは相当する化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

【0132】

実施例 1 (1)

(3S)-8-ベンジル-1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-1,4,8-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン・塩酸塩
低極性体

TLC : Rf 0.63 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CD₃OD) : δ 0.82-1.02 (m, 2 H), 0.95 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.13-1.39 (m, 6 H), 1.42-1.83 (m, 9 H), 1.94-2.28 (m, 4 H), 3.04 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.33 (m, 1 H), 3.45 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.57-3.66 (m, 2 H), 3.97 (dd, J=9.0, 4.5 Hz, 1 H), 4.23 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 4.55 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 7.48-7.55 (m, 5 H)。

【0133】

実施例 1 (2)

(3S)-8-ベンジル-1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-1,4,8-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン・塩酸塩
高極性体

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CD₃OD) : δ 0.84-0.97 (m, 2 H), 0.93 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.11-1.72 (m, 14 H), 1.81 (m, 1 H), 2.00-2.17 (m, 4 H), 3.05 (m, 1 H), 3.17 (m, 1 H), 3.37 (s, 2 H), 3.61 (d, J=11.5 Hz, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 4.10 (dd, J=

6.0, 4.5 Hz, 1 H), 4.25 (d, $J=13.0$ Hz, 1 H), 4.57 (d, $J=13.0$ Hz, 1 H), 7.48-7.57 (m, 5 H)。

【 0 1 3 4 】

実施例 1 (3)

(7 S) - 2 - ベンジル - 5 - ブチル - 7 - (シクロヘキシルメチル) - 2, 5, 8 - トリアザスピロ [3. 5] ノナン - 6, 9 - ジオン

TLC : Rf 0.78 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD_3OD) : δ 7.36-7.20 (m, 5H), 3.99 (brd, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 8.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.68 (brd, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.65 (brd, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.57 (brd, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.79- 1.50 (m, 7H), 1.49-1.32 (m, 4H), 1.30-1.10 (m, 4H), 1.01-0.80 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

【 0 1 3 5 】

実施例 1 (4)

(8 S) - 2 - ベンジル - 6 - ブチル - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2, 6, 9 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 7, 10 - ジオン・塩酸塩

低極性体

TLC : Rf 0.69 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD_3OD) : δ 7.62-7.42 (m, 5H), 4.59 (brd, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.45 (brd, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.96-3.64 (m, 2H), 3.64-3.00 (m, 4H), 2.61-2.36 (m, 2H), 1.84-1.04 (m, 15H), 1.04-0.80 (m, 5H)。

【 0 1 3 6 】

実施例 1 (5)

(8 S) - 2 - ベンジル - 6 - ブチル - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2, 6, 9 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 7, 10 - ジオン・塩酸塩

高極性体

TLC : Rf 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD_3OD) : δ 7.62-7.44 (m, 5H), 4.57 (brd, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.46 (brd, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.94-3.02 (m, 6H), 2.74-2.30 (m, 2H)

, 1.81-1.10 (m, 15H), 1.10-0.82 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0137】

実施例 1 (6)

N- [4- (4- { [(3S) -1-ブチル-3- (シクロヘキシルメチル) -2, 5-ジオキソ-1, 4, 8-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカー 8-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

低極性体

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 0.83-1.03 (m, 2 H), 0.94 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.14-1.84 (m, 15 H), 1.96-2.23 (m, 4 H), 2.95 (s, 3 H), 3.00-3.20 (m, 2 H), 3.30 (m, 1 H), 3.50 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.55-3.67 (m, 2 H), 3.99 (dd, J=9.0, 4.5 Hz, 1 H), 4.22 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 4.51 (d, J=13.5 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.05 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.51 (d, J=8.5 Hz, 2 H)。

【0138】

実施例 1 (7)

N- [4- (4- { [(3S) -1-ブチル-3- (シクロヘキシルメチル) -2, 5-ジオキソ-1, 4, 8-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカー 8-イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

高極性体

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 0.84-0.99 (m, 2 H), 0.93 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.12-1.74 (m, 14 H), 1.82 (m, 1 H), 1.99-2.17 (m, 4 H), 2.95 (s, 3 H), 3.02-3.21 (m, 2 H), 3.33-3.44 (m, 2 H), 3.60 (dd, J=14.0, 7.0 Hz, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 4.11 (dd, J=6.0, 4.5 Hz, 1 H), 4.23 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, J=13.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 7.52 (d, J=9.0 Hz, 2 H)。

【0139】

[生物化学の実施例]

一般式 (I) で示される本発明化合物が、CCR5拮抗薬としての活性を有することは、例えば、以下の実験によって証明された。

全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および／または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示す。

【0140】

[実験方法]

<本発明化合物の薬理作用>

(1) ヒトCCR5遺伝子の単離

ヒト胎盤cDNAは、Marathon cDNA amplification kit (Clontech) を用いて作製した。PCRプライマーであるhCCR5XbaI-F1: 5' -AGCTAGTCTTAGATCCGTTCCCTACAAGAACTCTCC-3' (配列番号1) およびhCCR5XbaI-R1: 5' -AGCTAGTCTAGAGTGCACAAC TCTGACTGGGTCACCA-3' (配列番号2) は、GenBank U54994の配列に基き設計した。

【0141】

ヒト胎盤cDNAを鋳型として、Ex Taq (Takara) を用いて、PCR反応 (95℃で2分→[95℃で30秒、60℃で45秒、72度で1分] ×35回) を行なった。増幅したPCR産物を、1%アガロースゲル電気泳動後、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN) を用いて精製し、制限酵素XbaIで切断した。切断した断片を、発現ベクターpEF-BOS-bsrにDNA Ligation Kit Ver.2 (Takara) を用いて連結し、大腸菌DH5aに形質転換した。このプラスミドpEF-BOS-bsr/hCCR5を調製し、DNA配列を確認した。

【0142】

(2) CHO細胞の培養

CHO-dhfr(-)は、Ham's F-12 (ウシ胎児血清 (10%)、ペニシリン (50 U / ml)、ストレプトマイシン (50 mg / ml) 含有) を用いて培養した。また、形質導入した細胞は、上記にプラストサイジン (5 mg / ml) を添加し、

培養した。

【0143】

(3) CHO細胞への形質導入

DMRIE-C reagent (Gibco BRL) を用いて、プラスミド pEF-BOS-bsr/hCCR5 を CHO-dhfr(-) 細胞に形質導入した。48 時間後、5 mg/ml のブラストサイジンを含む培地に交換して選択を行ない、安定過剰発現細胞を樹立した。

【0144】

(4) RANTES と CCR5 の結合 (RANTES の Ca イオン一過性上昇誘導活性) に対する阻害実験

樹立したヒト CCR5 安定過剰発現 CHO 細胞 (CCR5/CHO 細胞) を、Ham's F-12 培地および FBS (10%) に懸濁し、96 穴プレートに 3.0×10^6 細胞/穴となるように巻き込んだ。37℃ で 1 日培養した後、培養上清を除去して、Ham's F-12 培地 (Fura-2AM (5 μ M)、Probenecid (2.5mM) および HEPES (20mM; pH7.4) 含有) を 80 μ l/穴添加し、遮光状態で、37℃ で 1 時間インキュベートした。1 \times Hanks/HEPES (20mM; pH7.4) 溶液で 2 回洗浄した後、同溶液を 100 μ l/穴添加した。この Fura-2AM を取り込んだ CCR5/CHO 細胞に対して、試験化合物を添加後 3 分経過時に、1 \times Hanks/HEPES (20mM; pH7.4) 溶液で希釈した組み換えヒト RANTES (PeproTech) を、最終濃度 10 nM 添加した。ヒト RANTES によって誘導される細胞内 Ca^{2+} 濃度の一過性上昇を、96 穴用 Ca^{2+} 検出器 (浜松ホトニクス) を用いて測定し、試験化合物の阻害率 (%) を以下の計算式により算出した。

【0145】

【数 1】

$$\text{阻害率} = \frac{(E_c - E_a)}{E_c} \times 100$$

E_c : RANTES による Ca^{2+} 一過性上昇の測定値

E_a : 試験化合物を添加した時の RANTES による Ca^{2+} 一過性上昇の測定値

【0146】

その結果、本発明化合物は、 $10\mu\text{M}$ で50%以上の阻害を示した。例えば、実施例1で製造した化合物は、 IC_{50} 値が $0.76\mu\text{M}$ であった。

【0147】

製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

・ (3S) - 9 - ベンジル - 1 - プチル - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 7 - メチル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2, 5 - ジオン・ 塩酸塩	・ ・ ・ ・ ・ 5.0 g
・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)	・ ・ ・ ・ ・ 0.2 g
・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)	・ ・ ・ ・ ・ 0.1 g
・ 微結晶セルロース	・ ・ ・ ・ ・ 4.7 g

【0148】

製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mlずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

・ (3S) - 9 - ベンジル - 1 - プチル - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 7 - メチル - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン - 2, 5 - ジオン・ 塩酸塩	・ ・ ・ ・ ・ 2.0 g
・ マンニトール	・ ・ ・ ・ ・ 20 g
・ 蒸留水	・ ・ ・ ・ ・ 500 ml

【 0 1 4 9 】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> Heterocyclic ring having nitrogen atom derivatives

<130> ONP-4577

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Forward primer

hCCR5XbaI

<400> 1

agctagtcta gatccgttcc cctacaagaa actctcc

37

<210> 2

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Revese primer

hCCR5Xbal

<400> 2

agctagtcta gagtgcacaa ctctgactgg gtcacca

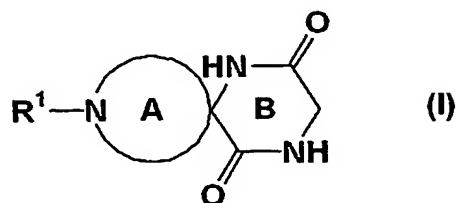
37

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 一般式 (I)

【化1】



(式中、すべての記号は明細書に記載の通り。) で示される化合物、またはそれらの塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【効果】 一般式 (I) で示される化合物は、各種炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患、または HIV 感染に深く関与していると考えられる。例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、ヒト免疫不全ウイルス感染（後天性免疫不全症候群等）、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等の予防および／または治療に有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-116235
受付番号	50300659388
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成 15 年 4 月 25 日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	000185983
【住所又は居所】	大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号
【氏名又は名称】	小野薬品工業株式会社

【代理人】

申請人	
【識別番号】	100081086
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口 第 2 ビル 7 階 大家特許事務所
【氏名又は名称】	大家 邦久

【代理人】

【識別番号】	100117732
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口 第二ビル 7 階 大家特許事務所
【氏名又は名称】	小澤 信彦

【代理人】

【識別番号】	100121050
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口 第 2 ビル 7 階 大家特許事務所
【氏名又は名称】	林 篤史

次頁無

特願 2 0 0 3 - 1 1 6 2 3 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 8 5 9 8 3]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 9 月 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

氏 名

小野薬品工業株式会社